

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 Offenlegungsschrift
10 DE 44 35 647 A 1

21 Aktenzeichen: P 44 35 647.1
22 Anmeldetag: 5. 10. 94
43 Offenlegungstag: 6. 4. 95

51 Int. Cl.⁶:
C 07 C 309/19
C 07 C 303/00
C 07 C 69/67
C 07 C 67/08
// C07C 59/153,
35/12, C07M 7:00,
9:00

DE 44 35 647 A 1

30 Unionspriorität: 32 33 31
05.10.93 FR 93 11842

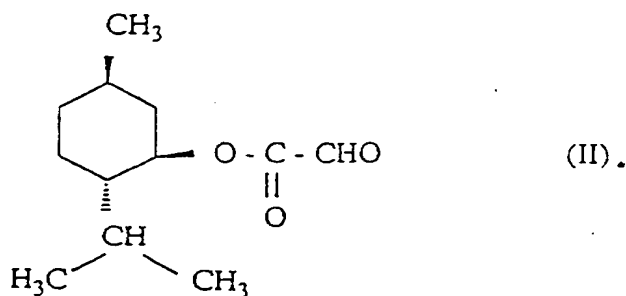
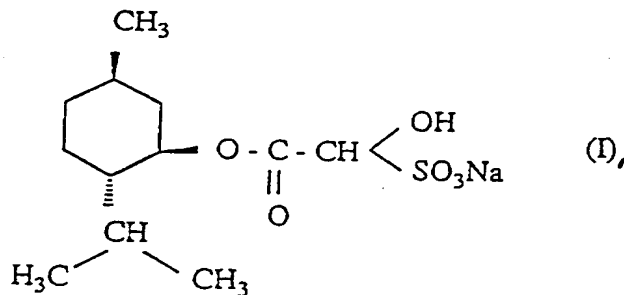
71 Anmelder:
Société Française Hoechst, Puteaux, FR

74 Vertreter:
Hagemann, H., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Kehl, G.,
Dipl.-Phys., 81675 München; Braun, D., Dipl.-Ing.,
30175 Hannover; Held, S., Dipl.-Chem.Univ.
Dr.rer.nat., Pat.-Anwälte, 81675 München

72 Erfinder:
Schouteeten, Alain, Ezanville, FR

54 Natriumsalz der Methyloxycarbonyl-l-hydroxy-l-methylsulfonsäure, Verfahren zu seiner Herstellung und seine Verwendung zur Herstellung von L(-)-Menthylglyoxylat

57 Verbindung der Formel (I)



Verfahren zu dessen Herstellung sowie dessen Verwendung zur Herstellung der Verbindung der Formel (II)

DE 44 35 647 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

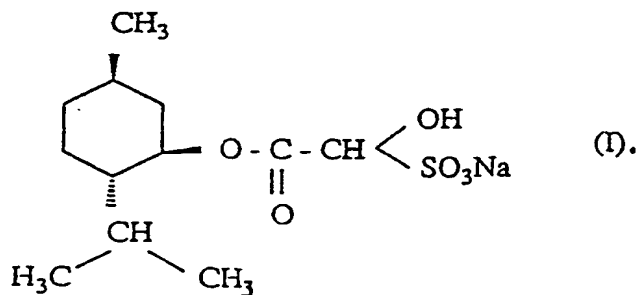
BUNDESDRUCKEREI 02. 95 508 014/526

5/34

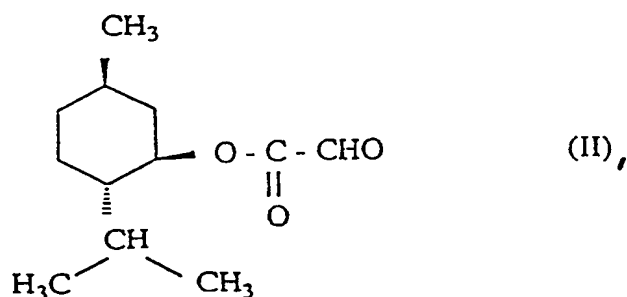
Beschreibung

Die Erfindung betrifft das Natriumsalz der Menthylloxycarbonyl-1-hydroxy-1-methansulfonsäure in seinen verschiedenen möglichen stereoisomeren Formen, sein Herstellungsverfahren und seine Verwendung zur Herstellung von L(-)-Menthylglyoxylat.

Menthol gehört zur Familie der Isomeren von Isopropyl-2-methyl-5-cyclohexanol mit drei asymmetrischen Kohlenstoffatomen, so daß acht Isomere vier Racemate bilden, von denen D,L-Menthol das 1 α ,2 β ,5 α -Isomer ist. Die vorliegende Erfindung betrifft daher das Natriumsalz der Menthylloxycarbonyl-1-hydroxy-1-methansulfonsäure der Formel (I), das das Natriumsalz der D,L-Menthylloxycarbonyl-1-hydroxy-1-methansulfonsäure, das Natriumsalz der L(-)-Menthylloxycarbonyl-1-hydroxy-1-methansulfonsäure und das Natriumsalz der D(+)-Menthylloxycarbonyl-1-hydroxy-1-methansulfonsäure umfaßt.



Das Natriumsalz der Menthylloxycarbonyl-1-hydroxy-1-methansulfonsäure ist das Bisulfitaddukt des Menthylglyoxylates der Formel II



das das D,L-Menthylglyoxylat, das L(-)-Menthylglyoxylat und das D(+)-Menthylglyoxylat umfaßt.

Das L(-)-Menthylglyoxylat, das im folgenden als GM bezeichnet wird, ist ein bekanntes Produkt, das insbesondere durch Oxidation von L(-)-Menthyltartrat (F. Fernandez et al., Synthetic Comm, 1990, 2837-47), durch Reduktion von (-)-Menthylaldehydchlorid (L. Hub et al., J. Org. Chem., 35, 3691-4, 1970) oder aus (-)-Menthylbromacetat über die Zwischenverbindung seines nitrierten Derivates, des (-)-Menthylnitrooxy-2-acetates, (J. Jurczak et al., Roczniki Chem., 44, 1970, 2257) hergestellt wird. Im übrigen schlagen J.K. Whitesell et al., J. Org. Chem., 51, 4779 (1986), verschiedene Wege zur Herstellung von Glyoxylaten eines chiralen Alkohols vor, zu denen insbesondere die direkte Veresterung von Glyoxylsäuremonohydrat gehört, bei der nach mühsamen Reinigungen und mit mittelmäßiger Ausbeute (\pm)-(4 α ,8 α)-Decahydro-8 α -phenylnaphthalin-1-glyoxylat erhalten wurde.

GM ist ein bei der asymmetrischen Synthese äußerst interessantes chirales Reagenz, das man außerdem in leichter Weise mit hohem Reinheitsgrad zu erhalten wünscht. Seine Herstellung nach bekannten Methoden erfordert entweder kostspielige Ausgangsmaterialien und/oder Reagenzien oder mühsame Reinigungen. Die Anmelderin hat daher in überraschender Weise gefunden, daß das Bisulfitaddukt von GM der Formel (I) in leichter Weise mit fast quantitativer Ausbeute erhalten werden kann, daß es, falls gewünscht, in reinem kristallisiertem Zustand und in wäßrigem Medium nach Reaktion mit Formaldehyd isoliert werden kann und quantitativ zum L(-)-Menthylglyoxylat in reinem kristallinem Zustand führt, ohne daß man auf die industriell sehr kostspieligen Reinigungen mittels Destillation zurückgreifen muß.

Gegenstand der Erfindung ist somit das Natriumsalz der Menthylloxycarbonyl-1-hydroxy-1-methansulfonsäure der Formel (I) in seinen verschiedenen möglichen stereoisomeren Formen, das als farblose in Wasser lösliche Kristalle vorliegt, die einen Schmelzpunkt von mehr als 200°C zeigen.

Von den Verbindungen der Formel (I) kann man nennen:

- das Natriumsalz der D,L-Menthylloxycarbonyl-1-hydroxy-methansulfonsäure,
- das Natriumsalz der L(-)-Menthylloxycarbonyl-1-hydroxy-1-methansulfonsäure.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) und

insbesondere des Natriumsalzes der D,L-Menthyloxycarbonyl-1-hydroxy-1-methansulfonsäure und des Natriumsalzes der L(-)-Menthyloxycarbonyl-1-hydroxy-1-methansulfonsäure. Dieses Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man bei einer Temperatur von 50°C oder höher in saurem Medium eine wäßrige Glyoxylsäurelösung mit einem Überschuß des entsprechenden Menthols (D,L oder L(-)) gemäß dem gewünschten Produkt), unter Entfernen des vorliegenden und gebildeten Wassers durch azeotrope Destillation, mit einem C₆-C₁₀-Kohlenwasserstoff umsetzt, worauf man das abgekühlte und mit Wasser verdünnte Reaktionsmedium dekantiert, daß man anschließend die organische Phase bei einem pH-Wert von etwa 5 mit einem Überschuß eines Schwefelsäurederivates, ausgewählt aus der aus Natriumdisulfit und Natriumhydrogensulfit bestehenden Gruppe, behandelt, um das entsprechende Produkt der Formel (I) zu erhalten, das, falls gewünscht, durch bekannte Maßnahmen, wie z. B. Filtration, isoliert werden kann.

Die Bezeichnung "C₆-C₁₀-Kohlenwasserstoff" kann z. B. einen gesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoff, wie Hexan, Heptan, einen gesättigten cyclischen Kohlenwasserstoff, wie Cyclohexan, Methylcyclohexan, oder einen aromatischen Kohlenwasserstoff, wie Toluol, bezeichnen.

In bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung wird das oben beschriebene Verfahren in folgender Weise durchgeführt:

— die Kondensation der Glyoxylsäure mit dem Menthol erfolgt ausgehend von einer kommerziellen 50 gew.-%igen wäßrigen Glyoxylsäurelösung mit einem Mentholüberschuß bei der Siedetemperatur des Reaktionsmediums und in Gegenwart eines linearen gesättigten aliphatischen C₆-C₇-Kohlenwasserstoffs und katalytischer Mengen einer starken Mineralsäure, wie Schwefelsäure. Der lineare gesättigte aliphatische Kohlenwasserstoff ist vorzugsweise Heptan. Die Kondensation erfolgt durch Kochen des Reaktionsmediums unter gleichzeitiger Entfernung des vorliegenden und gebildeten Wassers durch azeotrope Destillation und Rückführung des organischen azeotropierenden Lösungsmittels, wodurch diese Kondensation leicht verfolgt werden kann;

— dann ist die Kondensation der Glyoxylsäure mit dem Menthol praktisch vollständig, das auf Umgebungstemperatur abgekühlte Reaktionsmedium wird mit Wasser verdünnt, das dann dekantiert wird. Die organische Phase wird gewonnen, dann bei Umgebungstemperatur unter Bewegen in inerter Atmosphäre während 2 bis 24 h bei einem pH-Wert von 5 mit einem Überschuß von Natriumdisulfit oder Natriumhydrogensulfit in etwa molarer wäßriger Lösung behandelt. So kristallisiert das Bisulfitaddukt der Verbindung der Formel (I) spontan im Reaktionsmedium.

Die Verbindung der Formel (I) kann in reiner kristalliner Form in äußerst einfacher Weise nach dem oben beschriebenen Verfahren erhalten werden; daher besitzt es interessante Eigenschaften zur Herstellung der Verbindung der Formel (II).

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung der Verbindung der Formel (I) zur Herstellung der Verbindung der Formel (II) und insbesondere die Verwendung des L(-)-menthyloxycarbonyl-1-hydroxy-1-methannatriumsulfonats zur Herstellung von L(-)-Menthylglyoxylat.

Erfindungsgemäß wird eine wäßrige Lösung der Verbindung der Formel (I) unter Bewegen bei Umgebungstemperatur und einem pH-Wert zwischen 7 und 8 mit einem leichten Überschuß einer 50 gew.-%igen wäßrigen Formaldehydlösung behandelt, um die Verbindung der Formel (II) in reiner kristallisierter Form zu erhalten. Gemäß einer Variante der Erfindung kann man zur Herstellung der Verbindung der Formel (II) die wäßrige Phase des die Verbindung der Formel (I) enthaltenden Reaktionsmediums verwenden.

Die folgenden Beispiele veranschaulichen die vorliegende Erfindung, ohne sie zu beschränken.

Beispiel 1

Eine Mischung aus

- 37 g einer kommerziellen 50 gew.-%igen wäßrigen Glyoxylsäurelösung (0,25 Mol Glyoxylsäure),
- 117,2 g (0,75 Mol) D,L-Menthol (von Janssen Chimica),
- 0,7 g 96-gew.-%iger Schwefelsäure (6,86 mMol),
- 171 g n-Heptan

wird unter gleichzeitiger azeotroper Destillation von Wasser zum Sieden erhitzt.

Nach Erhalt von etwa 20 g Wasser (nach etwa 30 min) wird das Reaktionsmedium auf Umgebungstemperatur abgekühlt, mit 25 g Wasser verdünnt und schließlich dekantiert. Die organische Phase wird dann 24 h bei Umgebungstemperatur in inerter Atmosphäre bei einem mit einer 45 gew.-%igen wäßrigen Natriumhydroxidlösung auf 5 eingestellten pH-Wert mit einer wäßrigen Lösung gerührt, die 150 g Wasser und 28,5 g (0,15 Mol) Natriumdisulfit enthält. Das Bisulfitaddukt des gewünschten D,L-Menthylglyoxylates kristallisiert spontan nach 15 min langem Bewegen. Es wird abfiltriert und dann durch Umsetzung mit 150 g n-Heptan gewaschen und schließlich unter vermindertem Druck bei 50°C auf ein konstantes Gewicht getrocknet. So erhält man 66,4 g (0,19 Mol) kristallisiertes D,L-menthyloxycarbonyl-1-hydroxy-1-methannatriumsulfonat mit 2 Molekülen Wasser in Form farbloser Kristalle, die einen Schmelzpunkt von mehr als 200°C besitzen. Die Ausbeute beträgt 76% d.Th., berechnet auf die eingesetzte Glyoxylsäure.

		C %	H %	H ₂ O % *	Aschen **
C ₁₂ H ₂₁ O ₆ SNA, 2H ₂ O MW = 352,37	berechnet	40,90	7,15	10,22	20,15
	gefunden:	41,4	7,0	9,5	20,8

* bestimmt nach der K.Fischer-Methode

++ schwefelige Aschen

¹³C-NMR-Analyse (D₂O) - das Spektrum entspricht der vorgeschlagenen Struktur.

Beispiel 2

Beispiel 1 wird unter Ersetzen von D,L-Menthol durch die gleiche Menge L(-)Menthol wiederholt. (1R,2S,5R-Isopropyl-2-methyl-5-cyclohexan), $[\alpha]_D^{20} = -50,00$ (c = 10, EtOH). So erhält man das L(-)Menthylloxycarbonyl-1-hydroxy-1-methannatriumsulfonat [(1'R,2'S,5'R-Isopropyl-2'-methyl-5'-cyclohexylcarbonyl)-1-hydroxy-1-methannatriumsulfonat], mit 2 Mol Wasser kristallisiert, in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von mehr als 200°C und $[\alpha]_D^{20} = -49,00$ (c = 4,7, Wasser).

Beispiel 3

Eine Mischung aus

- 148 g einer 50 gew.-%igen wäßrigen Glyoxylsäurelösung (1 Mol Glyoxylsäure),
- 468,6 g (3 Mol) L(-)Menthol,
- 2,6 g (25 mMol) 96-gew.-%iger Schwefelsäure,
- 680 g n-Heptan

wird unter gleichzeitiger azeotroper Destillation von Wasser zum Sieden erhitzt.

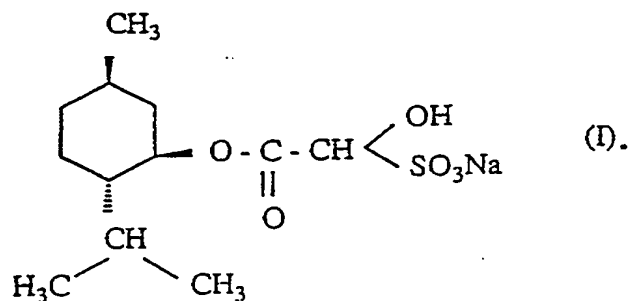
Nach Erhalt von etwa 78 g Wasser wird das Reaktionsmedium auf Umgebungstemperatur abgekühlt, mit 100 g Wasser verdünnt und schließlich dekantiert. Die organische Phase wird dann 24 h bei Umgebungstemperatur in inerter Atmosphäre bei einem mit 2N Soda auf 5 eingestellten pH-Wert mit 4 l einer frisch hergestellten wäßrigen Natriumbisulfatlösung (0,25 Mol/l Natriumbisulfit) bewegt. In diesem Stadium zeigt eine chromatographische Analyse einer Probe der organischen Phase, daß praktisch kein L(-)Menthylglyoxylat mehr vorliegt. Man dekantiert, und die wäßrige Phase wird mit 400 g Heptan gewaschen. Die organischen Phasen werden vereinigt, um zu einem weiteren Arbeitsgang zurückgeführt zu werden. Die wäßrige Phase wird bei Umgebungstemperatur unter Bewegen bei einem pH-Wert von $7,5 \pm 0,5$ mit 66 g einer 50 gew.-%igen wäßrigen Formaldehydlösung behandelt. Das gewünschte Produkt kristallisiert spontan im Reaktionsmedium. Es wird abfiltriert, dann mit Wasser gewaschen und schließlich unter vermindertem Druck bei 25°C auf ein konstantes Gewicht getrocknet. So erhält man 179 g (0,778 Mol) L(-)Menthylglyoxylatmonohydrat in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von $79 \pm 1^\circ\text{C}$ (Literatur: F = 79°C) und $[\alpha]_D^{20} = -73^\circ$ (c = 3,7, EtOH). Die Spektren der Protonen-NMR- und C-Analyse entsprechen der vorgeschlagenen Struktur. Die Ausbeute beträgt 77,8% d.Th., berechnet auf die eingesetzte Glyoxylsäure.

Die vereinigten organischen Phasen werden auf ein Gewicht von etwa 990 g konzentriert, dann werden sie nach Zugabe von 1 Mol Glyoxylsäure in 50-gew.-%iger wäßriger Lösung, 1 Mol L(-)Menthol und 25 mMol 96 gew.-%iger Schwefelsäure zu einem neuen Arbeitsgang zurückgeführt. Durch Arbeiten wie oben angegeben erhält man etwa 179 g L(-)Menthylglyoxylat.

Beispiel 4

35,2 g (0,1 Mol) eines mit 2 Molekülen Wasser kristallisierten L(-)Menthylloxycarbonyl-1-hydroxy-1-methannatriumsulfonats werden in 400 g Wasser gelöst, dann wird diese Lösung bei Umgebungstemperatur in inerter Atmosphäre unter Bewegen und bei einem auf etwa 7,5 eingestellten pH-Wert mit 3,3 g (0,11 Mol) einer 50 gew.-%igen wäßrigen Formaldehydlösung behandelt. Nach einigen Minuten kristallisiert das L(-)Menthylglyoxylat spontan im Reaktionsmedium. Es wird mittels Filtration isoliert, dann mit Wasser gewaschen und schließlich unter vermindertem Druck bei 25°C auf ein konstantes Gewicht getrocknet. So erhält man 23 g (0,1 Mol) reines mit einem Molekül Wasser kristallisiertes L(-)Menthylglyoxylat.

1. Verbindung der Formel (I)



2. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie D,L-Menthyloxycarbonyl-1-hydroxy-1-methansulfonate ist.

3. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie L(-)-Menthyloxycarbonyl-1-hydroxy-1-methansulfonate ist.

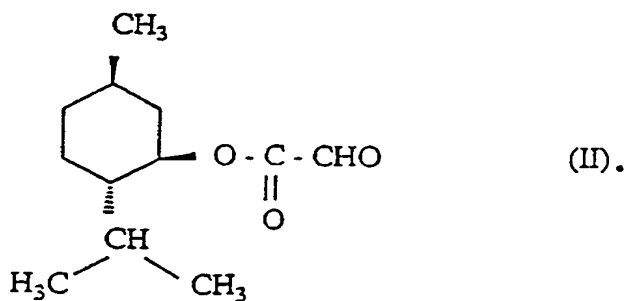
4. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man bei einer Temperatur von 50°C oder höher in saurem Medium eine wäßrige Glyoxylsäurelösung mit einem Überschuß des entsprechenden Menthols, unter Entfernung des vorliegenden und gebildeten Wassers mittels azeotrope Destillation, mit einem C₆-C₁₀-Kohlenwasserstoff umsetzt, das abgekühlte und mit Wasser verdünnte Reaktionsmedium dekaniiert, die organische Phase dann bei einem pH-Wert von etwa 5 mit einem Überschuß eines Schwefelsäurederivates, ausgewählt aus der aus Natriumdisulfit und Natriumhydrogensulfit bestehenden Gruppe, behandelt, um die entsprechende Verbindung der Formel (I) zu erhalten.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß das verwendete Menthol L(-)-Menthol ist.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß die wäßrige Glyoxylsäurelösung eine 50 gew.-%ige wäßrige Glyoxylsäurelösung ist.

7. Verfahren nach irgendeinem der Ansprüche 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der C₆-C₁₀-Kohlenwasserstoff ein linearer gesättigter aliphatischer C₆-C₇-Kohlenwasserstoff ist.

8. Verwendung der Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1 zur Herstellung der Verbindung der Formel



9. Verwendung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung der Formel (I) L(-)-Menthyloxycarbonyl-1-hydroxy-1-methansulfonate und die Verbindung der Formel (II) das L(-)-Menthyglyoxylat ist.

10. Verwendung nach einem der Ansprüche 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindung der Formel (I) mit einer wäßrigen Formaldehydlösung umsetzt, um die entsprechende Verbindung der Formel (II) zu erhalten.

- Leerseite -

THIS PAGE BLANK (USPTO)